

**Requested document:** [JP2002145774 click here to view the pdf document](#)

## PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Patent Number:

Publication date: 2002-05-22

Inventor(s): FURUHAMA TAKAFUMI; INABA TOSHIMORI

Applicant(s): SANKYO CO

Requested

Patent: ☐ [JP2002145774](#)

Application

Number: JP20010262600 20010831

Priority Number

(s): JP20010262600 20010831; JP20000265082 20000901

IPC Classification: A61K31/404; A61K31/22; A61K31/366; A61K31/40; A61K31/44; A61K31/47;  
A61K31/505; A61P9/10; C07D209/08

EC Classification:

Equivalents:

### Abstract

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a pharmaceutical composition having excellent lipid lowering actions and inhibitory effects on progression of arteriosclerosis. **SOLUTION:** This pharmaceutical composition is used for administering N-(1-octyl-5-carboxymethyl-4,6-dimethylindolin-7-yl)-2,2-dimethylpropa namide or its pharmacologically acceptable salt and a hydroxymethylglutaryl-CoA(HMG- CoA) reductase inhibitor simultaneously or separately at a time interval.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-145774  
(P2002-145774A)

(43) 公開日 平成14年5月22日 (2002.5.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
31/22		31/22	4 C 2 0 4
31/366		31/366	4 C 2 0 6
31/40		31/40	
31/44		31/44	
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-262600 (P2001-262600)	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成13年8月31日 (2001.8.31)	(72) 発明者	古濱 孝文 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2000-265082 (P2000-265082)	(72) 発明者	稲葉 寿守 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平成12年9月1日 (2000.9.1)	(74) 代理人	100081400 弁理士 大野 彰夫 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた脂質低下作用、動脈硬化進展抑制効果を有する医薬組成物を提供する。

【解決手段】N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C○A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【請求項2】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、アトルバスタチン又はピタバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン又はアトルバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アトルバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、HMG-C○A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【請求項9】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項11】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、アトルバスタチン又はピタバスタチンである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項12】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン又はアトルバスタチンである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項13】N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、アトルバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項14】N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、アラバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項15】動脈硬化症の予防又は治療のための、請求項1乃至14より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルC○A(以下、HMG-C○Aと省略する。)還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途を辿っている。アテローム性動脈硬化症は、心筋梗塞や脳梗塞、脳溢血等の主因となる為、その有効な予防法及び治療法が求められている。アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子として、高脂血症(特に、高コレステロール血症)のほか、高血圧症、インスリン抵抗性に基づく糖代謝異常を挙げることができる。また、これらの危険因子は合併症(シンドロームX)として発病する場合が多く、互いに病因が絡みあっていると考えられている(ダイアビーティス、第37巻、第1595(1988年)[*Diabetes*, 37, 1595 (1988)]}。

【0003】アテローム性動脈硬化症を予防又は治療する目的で、高脂血症、高血圧症又はインスリン抵抗性等の各危険因子を抑制する試みがこれまでなされてきた。しかし、アラバスタチンのようなHMG-C○A還元酵素阻害剤は、高脂血症を改善し、その結果、アテローム性動脈硬化の抑制効果を発揮するが、重症の高脂血症又は動脈硬化症患者に対しては、単剤での効果が十分とは言えないことが知られている(バイオケミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ、第960巻、第294頁(1988年)[*Biochim. Biophys. Acta*, 960, 294 (1988)]。従って、更に新たな作用の薬剤及び療法が必要とされている。

【0004】ところで、高脂血症及び動脈硬化症に対して、脂質低下作用のある薬剤を2種以上組み合わせる処方することが有効なことが知られている(ザ・ワシントン・マニュアル・オブ・メディカル・セラピューティクス、第29版(1998年)[*The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 29th Edition, by Department of Medicine, Washington University School of Medicine (1998)]}。また、新たな作用機作の脂質低下剤

を既存の薬剤と組み合わせて処方する事の有効性も指摘されている（ダイアビート・アンド・メタボリズム・（パリ）, 第21巻, 第139頁（1995年）[Diabetes & Metabolisme (Paris), 21, 139 (1995)]。例えば, WO97/16184号公報には, 2, 6-ビス（1-メチルエチル）フェニル〔〔2, 4, 6-トリス（1-メチルエチル）フェニル〕アセチル〕スルファメートとアトルバスタチンを組み合わせて処方する医薬組成物が、具体的に開示されている。

【0005】しかし、どの薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤の組み合わせが、真に有効かつ安全な脂質低下剤、或いは、動脈硬化症の予防薬又は治療薬になり得るかは、依然として不明なところが多く残されている。また、薬剤によっては毒性が強いものもあり（例えば、ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー, 第25巻, 第171頁（2000年）[Drugs of the Future, 25, 171, (2000)]等）、その毒性を回避することが、他剤との併用療法に於いて重要と考えられ、即ち、どのような薬剤を選択するのが、最も重要とも考えられる。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、動脈硬化症の予防と治療の重要性に鑑みて種々研究を重ねた結果、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を組み合わせて使用することにより、脂質低下作用、大動脈における動脈硬化に対する進展抑制効果、四肢関節部に発症する黄色腫に対する発症抑制効果が向上し、且つ毒性も弱いため、動脈硬化症又は黄色腫（特に、動脈硬化症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】本発明の目的は、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物（好適には、動脈硬化症若しくは黄色腫の予防又は治療のための医薬組成物）を提供することである。

#### 【0008】

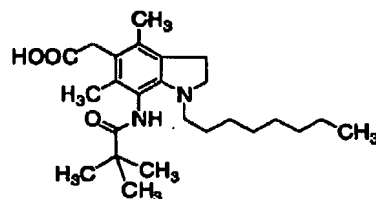
【課題を解決するための手段】本発明の医薬組成物の有効成分は、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤である。

【0009】本発明の医薬組成物に於いて、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミドは、WO97/12860号（EP0866059、USP6063806）の実施例4に記載された、下記

構造式を有する化合物である。

【0010】

【化1】



【0011】本発明の医薬組成物の有効成分の一つであるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、本来、高脂血症の治療剤として使用され、それには微生物由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、特開昭57-2240号（USP4346227）に記載された、（+）-（3R, 5R）-3, 5-ジヒドロキシ-7-〔（1S, 2S, 6S, 8S, 8aR）-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-〔（S）-2-メチルブチリルオキシ〕-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル〕ヘプタン酸（以下、プラバスタチンと省略する。）、特開昭57-163374号（USP4231938）に記載された、（+）-（1S, 3R, 7S, 8S, 8aR）-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-〔2-〔（2R, 4R）-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル〕エチル〕-1-ナフチル（S）-2-メチルブチレート（以下、ロバスタチンと省略する。）、特開昭56-122375号（USP4444784）に記載された、（+）-（1S, 3R, 7S, 8S, 8aR）-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-〔2-〔（2R, 4R）-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル〕エチル〕-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレート（以下、シンバスタチンと省略する。）、特表昭60-500015号（USP4739073）に記載された、（±）（3R\*, 5S\*, 6E）-7-〔3-（4-フルオロフェニル）-1-（1-メチルエチル）-1H-インドール-2-イル〕-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸（以下、フルバスタチンと省略する。）、特開平1-216974号（USP5006530）に記載された、（3R, 5S, 6E）-7-〔4-（4-フルオロフェニル）-2, 6-ジ-（1-メチルエチル）-5-メトキシメチルピリジン-3-イル〕-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸（以下、リバスタチンと省略する。）、特開平3-58967号（USP5273995）に記載された、（3R, 5S）-7-〔2-（4-フルオロフェニル）-5-（1-メチルエチル）-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1H-ピロール-1-イル〕-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸（以下、アトルバスタチンと省略す

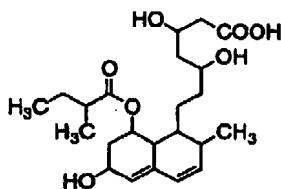
る。)、特開平1-279866号(USP5854259及びUSP5856336)に記載された、(E)-3,5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4'-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]-6-ヘプテン酸(以下、ビタバスタチンと省略する。 )又は特開平5-178841号(USP5260440)に記載された、(+)-(3R,5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルフォニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸(以下、ロスバスタチンと省略する。 )のようなスタチン化合物であり得る。また、本発明の医薬組成物の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、上記HMG-CoA還元酵素阻害剤が記載されている公報に開示されている他のHMG-CoA還元酵素阻害剤も含有する。

【0012】そのようなHMG-CoA還元酵素阻害剤として好適には、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はビタバスタチンであり、更に好適には、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はビタバスタチンであり、より好適には、アラバスタチン、アトルバスタチン又はビタバスタチンであり、更により好適には、アラバスタチン又はアトルバスタチンであり、特に好適には、アラバスタチンである。

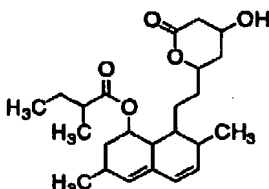
【0013】以下に、HMG-CoA還元酵素阻害剤の代表的なものの平面構造式を示す。

【0014】

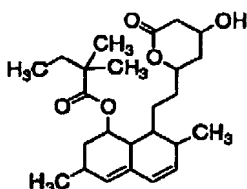
【化2】



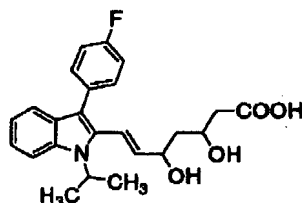
プラバスタチン



ロバスタチン



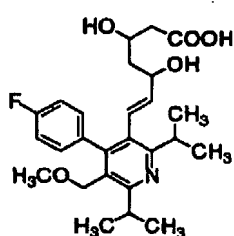
シンバスタチン



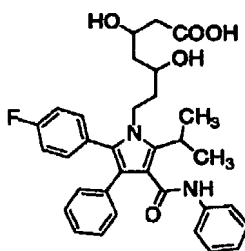
フルバスタチン

【0015】

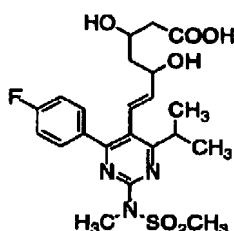
【化3】



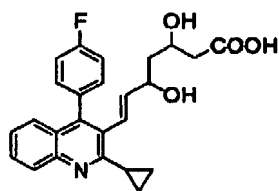
リバスタチン



アトルバスタチン



ロバスタチン



ピタバスタチン

【0016】本発明の医薬組成物の有効成分あるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はHMG-CoA還元酵素阻害剤は、所望に応じて、常法に従って塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類）、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を回収するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又はリン酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩等カルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0017】また、本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はHMG-CoA還元酵素阻害剤は、所望に応じて、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはアルコール類）、相当する塩基と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を回収するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のよう

なアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、ト-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩であり得、好適にはアルカリ金属塩（特にナトリウム塩又はカルシウム塩）である。

【0018】尚、本発明の医薬組成物の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤に於いて、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン又はピタバスタチンは、そのラクトン閉環体又はその薬理上許容される塩（好適には、ナトリウム塩又はカルシウム塩等）を包含する。

【0019】本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、各々幾何異性体、又は不斉炭素を含む場合には立体異性体が存在するが、その各々或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0020】本発明の医薬組成物の有効成分であるN-

(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、各々水和物として存在することができるが、その各々或はそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0021】本発明に於いて、「同時に」投与する、とは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが好ましい。

【0022】本発明に於いて、「時間を置いて別々に」投与する、とは、異なった次官に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初に、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩を投与し、次いで、決められた時間後に、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を投与したり、或いは、最初にHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を投与し、次いで、決められた時間後に、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩を投与したりすることをいう。

【0023】本発明の医薬組成物に於いて、好適には、(1) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はビタバスタチンである医薬組成物、(2) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はビタバスタチンである医薬組成物、(3) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、アトルバスタチン又はビタバスタチンである医薬組成物、(4) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン又はアトルバスタチンである医薬組成物、(5) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである医薬組成物、(6) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アトルバスタチンである医薬組成物、を挙げることができ、更に好適には、(7) N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物、(8) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はビタバスタチンである、(7)に記載の医薬組成物、(9) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はビタバ

スタチンである、(7)に記載の医薬組成物、(10)

HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、アトルバスタチン又はビタバスタチンである、(7)に記載の医薬組成物、(11) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン又はアトルバスタチンである、(7)に記載の医薬組成物、を挙げることができ、特に好適には、(12) N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、アトルバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、(7)に記載の医薬組成物、(13) N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、アラバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、(7)に記載の医薬組成物、を挙げることができる。

【0024】

【発明の実施の形態】本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩は、WO 97/12860 (EP 0866059、USP 6063806)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

【0025】また、本発明の医薬組成物の有効成分であるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、特開昭57-2240号 (USP 4346227)、特開昭57-163374号 (USP 4231938)、特開昭56-122375号 (USP 4444784)、特表昭60-500015号 (USP 4739073)、特開平1-216974号 (USP 5006530)、特開平3-58967号 (USP 5273995)、特開平1-279866号 (USP 5854259及びUSP 5856336)又は特開平5-178841号 (USP 5260440)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

【0026】本発明のN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた脂質低下作用を有し、また大動脈における動脈硬化に対して優れた進展抑制効果を有し、四肢関節部に発症する黄色腫に対して優れた発症抑制効果を有し、毒性も弱いため、動脈硬化症又は黄色腫(特に、動脈硬化症)の予防薬又は治療薬(特に、治療薬)として有用である。尚、本発明のN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、それらが

組み合わせられ使用されることより、各々単剤で投与された場合に比べ、優れた効果を示す。

【0027】本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。

【0028】本発明の医薬組成物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を、各々それ自体或いは適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0029】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸

化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0030】本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

【0031】その投与量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg（好適には0.5mg）、上限1000mg（好適には500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には0.05mg）、上限100mg（好適には50mg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

【0032】尚、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、本来的な用途である抗高脂血症剤としての用量よりも、本発明に於ける動脈硬化症の予防又は治療の用途の場合、それらの用量は低めになり得、また、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩との併用による優れた効果により、投与量を更に下げることができる。

【0033】また、本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えばN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与量比率は、重量比で、1:500乃至500:1の範囲内であり得、好適には、1:100乃至100:1であ



り得、更に好適には、1:10乃至10:1であり、最も好適には、1:5乃至5:1である。

【0034】特に、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩とアラバスタチンとの投与量比率は、重量比で、好適には、1:2.5乃至2.5:1であり得、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩とアトルバスタチンとの投与量比率は、重量比で、好適には、1:2.5乃至5:1である。

【0035】

【実施例】以下に、試験例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限られるものではない。試験例1

#### 脂質低下作用

11週齢の雄性F1bハムスターを実験に使用した。動物は金属ケージで飼育し、0.05%コレステロール及び10%ココナッツオイルを含む餌、及び水を自由摂取させた。薬剤は5%アラビアゴム溶液中の懸濁液として、一日一回、7日間経口投与した。最終投与後17時間絶食を行い、麻酔下において血液を採取した。血清脂質は酵素法により測定した。結果を表1に示す。尚、表中、VLDLは超低比重リポ蛋白質を示し、LDLは低比重リポ蛋白質を示し、HDLは高比重リポ蛋白質を示し、化合物AはN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

【0036】

【表1】

	コレステロール濃度			アテロジェニック
	TC	VLDL+LDL	HDL	インデックス
コントロール	253.0	189.4	63.6	3.0
アラバスタチン(3mg/kg)	244.0	170.6	73.3	2.3
化合物A(30mg/kg)	170.9	109.0	62.0	1.8
化合物A+アラバスタチン (30 mg/kg)+(3 mg/kg)	151.1	86.9	64.2	1.4

アラバスタチン単独及びN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩の単独投与群は、それぞれ血清総コレステロール及び血清VLDL+LDLコレステロールを低下させたが、両薬剤を併用することにより、その効果は更に高められた。また動脈硬化のなりやすさの指標であるアテロジェニックインデックス(VLDL+LDLコレステロール/HDLコレステロール)に於いても、アラバスタチン単独及びN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩の単独投与群は、その値を低下させたが、両薬剤を併用することにより、その効果は更に高められた。

【0037】試験例2

高コレステロール食負荷ウサギにおける動脈硬化病変の進展に対する作用

体重1.0~1.5kgの雄性ニュージーランド白ウサギ(北山ラベス株式会社、日本)を0.5%コレステロール、3%ピーナッツオイル及び3%ココナッツオイルを含有する飼料(RC-4、オリエンタル酵母工業株式会社、日本)で合計10週間飼育した。与える餌の量を1羽当たり最初の2週間は40g、次の4週間は50g、そして最後の4週間は60gとして摂餌制限した。負荷開始2週間後に、滅菌したナイロン糸を右大腿部の伏在動脈から横隔膜付近まで挿入する外科手術を行い、右大腿動脈から腹部大動脈にかけて慢性的な内皮傷害を惹起した。ナイロン糸は、試験期間の8

週間の間、挿入した位置に固定、保持した状態にした。動物を高コレステロール食負荷2週間後に総コレステロール値を基に群分けした。HMG-CoA還元酵素阻害剤およびACAT阻害剤をそれぞれ単剤あるいは併用で前述の手術後8週間投与した。

(i)動脈硬化病変面積

形態学的解析を行うために、手術を施した右大腿動脈をコンピューターに接続したデジタルカメラ(商標名:Colpix 900、キャノン株式会社)を用いて撮影した。フォトリタッチソフトウェア(商標名:Adobe Photoshop 5.0、アドビシステムズ社)およびNIHイメージングソフトウェア(製品名:Scion image 1.61c MacOs、Scion社)を用いて算出した大動脈内腔の表面積に対する動脈硬化病変面積の比率として、大動脈の動脈硬化症の程度を評価した。(ii)細胞外脂質

ウサギをペントバルビタールナトリウム(25mg/kg)を静脈注射し麻酔し、100mmHgの一定圧下で生理食塩水を用いて還流した。還流後、大動脈を摘出し、撮影した。右大腿動脈において、大動脈での横断切片の病変解析を行った。右大腿動脈をメタノールカルノア固定液で少なくとも24時間以上固定した。検体をパラフィン包埋後、5mmずつ切片を作製した。1検体につき80mm間隔で4箇所を切断し、それぞれの切断面につき5枚ずつ連続切片を作製した。それぞれの連続切片内の一枚を用いてエラスチカマッソン染色を行った。ライカ製顕微鏡に接続したデジタルカメラ(製品名:フジックス CCDカメラシステムHC-2500、フジ写真フィルム株式会社)を用いて2.5倍

率で、それぞれの切片を撮影した。病変部の質的变化を検討するために、Adobe Photoshop 5.0を用いて、それぞれの構成成分の面積を抽出した。エラスチカマッソン染色を行った切片において、淡いグリーンに染色された領域を細胞外マトリックス (ECM) とし、白色領域の細胞外空隙あるいは空隙を細胞外脂質 (ECD) として定義した。Adobe Photoshop 5.0およびScion image1.61c MacOsを用いて、各切片での病変部内における白色領域の面

積を測定し、平均値を算出した。

【0038】結果を表2に示す。表中の化合物Aは、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩を示す。

【0039】

【表2】

	動脈硬化病変面積率(%)	細胞外脂質 (mm <sup>2</sup> )
コントロール	57.4	15.5
アラバスタチン(10mg/kg)	58.3	16.6
化合物A (5mg/kg)	45.8	10.7
化合物A+アラバスタチン (5 mg/kg)+(10 mg/kg)	40.9	3.0

以上の結果から、化合物Aは単剤で大腿動脈の動脈硬化病変面積および細胞外脂質を減少させ、またアラバスタチン単剤では作用が認められなかったが、両薬剤を併用投与することでこれらの作用が相乗的に増強された。

【0040】製剤例1

錠剤

アラバスタチンナトリウム塩(10.0mg)、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩(30.0mg)、乳糖(408.0mg)、トウモロコシデンプン(50.0mg)及びステアリン酸マグネシウム(2.0mg)を混合し、打錠機により打錠して、1錠500mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて、コーティング(好適には糖衣)を施すことができ

る。

【0041】

【発明の効果】本発明の、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、大動脈における動脈硬化に対して、優れた進展抑制効果を有し、四肢関節部に発症する黄色腫に対して、優れた発症抑制効果を有し、毒性も弱い為、温血動物(特に人)に対する動脈硬化症又は黄色腫(特に、動脈硬化症)の予防薬又は治療薬(特に、治療薬)として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
A61K 31/47		A61K 31/47	
31/505		31/505	
A61P 9/10	101	A61P 9/10	101
C07D 209/08		C07D 209/08	

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 BC13  
BC17 BC28 BC42 MA02 MA04  
NA05 ZA45 ZC20 ZC75  
4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB02  
GB02 GB17 GB32  
4C206 AA01 AA02 DB02 DB56 MA02  
MA04 NA05 ZA45 ZC20 ZC75